

University of Groningen

Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) bij recruten

Roelfsema, Johan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1966

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Roelfsema, J. (1966). Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) bij recruten. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het is bekend dat bij recruten tijdens de basistraining zeer veel acute respiratoire aandoeningen vóórkomen, waarvan op goede gronden wordt aangenomen dat ze berusten op een virusinfectie (HILLEMANN 1954, HÜBNER en ROWE 1954, VAN DER VEEN 1957a). In een aantal gevallen worden bij patienten met een acute respiratoire aandoening röntgenologisch longafwijkingen waargenomen (REIMANN 1938, DINGLE 1955). Ook in het Nederlandse leger zijn deze afwijkingen niet zeldzaam (GANS 1958, DIJKMAN 1963). Het in dit proefschrift beschreven onderzoek had als doelstelling na te gaan, of voor het ontstaan van deze longafwijkingen preëxistente aandoeningen van de luchtwegen relevant zijn. De preëxistente aandoeningen die hiervoor het meest in aanmerking komen zijn de ziekten die met (chronische) luchtweg-obstructie gepaard gaan. Hieronder vallen de ziektebeelden: astma bronchiale, astmatische (eosinofiele) bronchitis, chronische bronchitis, (sommige vormen van) bronchiëctasieën en emfyseem, welke aandoeningen momenteel worden aangeduid met de algemeen omschrijvende term chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA). Bij het onderzoek richtten we ons dan ook voornamelijk op de manifestaties van deze aandoeningen.

In Hoofdstuk I werd een summiere inleiding gegeven in enkele elementaire problemen van de chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen.

De term CARA is gebaseerd op anamnestiche gegevens en in deze groep worden ondergebracht:

- a. chronisch hoesten met opgeven van sputum
- b. al dan niet in intensiteit wisselende kortademigheid bij inspanning (FLETCHER 1961).

Voor het merendeel der buitenlandse onderzoekers gaat het hier om

een in hoofdzaak door exogene factoren bepaald symptomencomplex.

Bij de in Groningen gangbare werkhypothese worden de als CARA aangeduide ziekten opgevat als verschillende uitingen van éénzelfde ziekteproces met een constitutioneel karakter. Deze constitutionele factor uit zich in een neiging tot versterkte bronchiale reactie op aspecifieke prikkels (hyperreactiviteit) en een neiging tot allergische sensibilisering. De aandoening is voornamelijk gekenmerkt door een *reversibele bronchus-obstructie* (ORIE 1960 en 1961). Deze laatste benadering was voor ons onderzoek (slechts) in zoverre van belang, dat de gebruikte methodiek hieraan is aangepast.

Door klinische ervaring is bekend dat o.a. de volgende objectieve verschijnselen significant vaker worden aangetroffen bij patienten met CARA dan bij mensen zonder klachten:

- piepende en/of brommende rhonchi en/of verlengd expiratoir ademgeruis
- een verlaagde expiratiesnelheid
- versterkte reactie van de bronchiaalboom na toediening van aspecifieke prikkels zoals een verstoven oplossing van histamine of acetylcholine
- positieve huidreacties van het reagine type na applicatie van inhalatieallergenen
- verhoogd aantal eosinofiele cellen van bloed, neussecreet en sputum.

Op welke wijze deze objectieve factoren met elkaar in verband staan en welke de relatie is tussen de objectieve factoren enerzijds en de klachten van de patient anderzijds, is nog slechts ten dele bekend.

In Hoofdstuk II maakten we enkele opmerkingen omtrent bacteriële ontstekingen van de long. Uit de literatuur blijkt, dat deze bacteriële ontstekingen slechts zelden bij tevoren volkomen gezonde personen ontstaan. Veelal zijn hiervoor preëxistente luchtwegaandoeningen noodzakelijk als: virusinfecties van de luchtwegen, aandoeningen met chronische luchtweg-obstructie (CARA), anatomisch-obstruerende processen, aspiratie e.a. (MULDER 1952, STUART HARRIS 1953, ORIE 1956, BACHARACH 1962).

Vervolgens deden we in Hoofdstuk III enkele grepen uit de lite-

ratuur omtrent respiratoire virusinfecties. Het blijkt dat deze aandoeningen (en de complicaties ervan) numeriek een zeer belangrijke plaats innemen als oorzaak van schoolverzuim en arbeidsverzuim. Een infectie met een bepaald respiratoir virus is niet gebonden aan één bepaald klinisch syndroom en een bepaald klinisch syndroom kan veroorzaakt worden door diverse virussen. De mogelijkheden tot *klinische* diagnostiek zijn daarom beperkt.

Met name in gemeenschappen waar talrijke personen enige tijd worden samengebracht in een min of meer besloten geheel en waar intensief contact van de personen onderling onvermijdelijk is (zoals opleidingscentra voor recruten), komen respiratoire virusinfecties zeer frequent voor. Welhaast elke recruit maakt enkele dagen tot weken na opkomst een periode door met voorbijgaande respiratoire klachten (GRAYSTON 1959, LENNETTE 1961). Bepaalde microorganismen spelen bij deze „militaire infecties” een kwantitatief grotere rol dan in de gewone bevolking, zoals adeno virus (VAN DER VEEN 1957a, 1962, 1963) en mycoplasma pneumoniae (CHANOCK 1961). Ook worden niet-bacteriële longafwijkingen bij virusinfecties vooral aangetroffen in militaire opleidingscentra (STUART HARRIS 1953, DINGLE 1955, CHANOCK 1961).

In Hoofdstuk IV werden enkele aspecten van deze niet-bacteriële pneumonieën besproken aan de hand van literatuurgegevens. Er werd o.a. een opsomming gegeven van de respiratoire virussen die geacht worden een rol te kunnen spelen in het ontstaan van de longafwijking. Er zijn in de literatuur aanwijzingen, dat ook voor het ontstaan van deze vormen van longontsteking preëxistente luchtwegaandoeningen een uitlokkend moment zijn (SCADDING 1948, KOCH en VAN GELDEREN 1959, LÖWENBERG 1959, CHANY 1962). Sommige auteurs beschouwen niet-bacteriële pneumonieën als etiologisch moment voor het ontstaan van bronchiëctasieën (SWIERINGA 1957a en b, GANS 1958). Vaak bestaat naast de longafwijking ook een aandoening van het slijmvlies der neus-bijholten (GANS 1958).

In Hoofdstuk V werden een aantal gegevens verstrekt omtrent militaire keuringen en de afkeuringscriteria die momenteel gelden ten aanzien van CARA werden vermeld.

In Hoofdstuk VI bespraken we de opzet van ons eigen onderzoek en werden de methoden en criteria vermeld.

Ter beantwoording van de vraagstelling of voor het ontstaan van röntgenologisch aantoonbare longafwijkingen bij virusinfecties, pre-existente aandoeningen van de luchtwegen relevant zijn werd een tweeledig onderzoek uitgevoerd:

A. Een prospectief onderzoek

Bij drie lichtingen recruten van de Geneeskundige Troepen (totaal plm. 1400 man) die in het seizoen, waarin respiratoire virusinfecties frequent vóórkomen, in militaire dienst traden, werd met behulp van enqueteformulieren en door middel van steekproef trekkingen nagegaan bij hoeveel personen en bij welke personen sprake was van chronische respiratoire klachten. Recruten, die voldeden aan de (anamnestische) CARA criteria (CARA+ groep) werden nader onderzocht op de op pag. 216 genoemde objectieve kenmerken, evenals een aantal recruten *zonder* respiratoire klachten (CARA— groep). Door middel van frequent röntgenologisch onderzoek (driemaal in een periode van acht weken) werd nu nagegaan bij welke recruten longafwijkingen ontstonden. De uitvoering van dit onderzoek stelde ons tevens in staat, de genoemde subjectieve en objectieve verschijnselen van CARA bij mannelijke adolescenten nader te bestuderen.

B. Een retrospectief onderzoek

Bij alle honderd militairen die van december 1964 tot mei 1965 in het Militair Long Observatie Centrum te Amersfoort werden opgenomen wegens röntgenologische longafwijkingen, die met een respiratoire virusinfectie in verband werden gebracht, werd (retrospectief) nagegaan of er aanwijzingen bestonden voor preëxistente aandoeningen van de luchtwegen. Hierbij werd met name gelet op CARA en op de verschijnselen waarvan bekend is dat ze hierbij vaak vóórkomen.

Criteria voor de CARA anamnese

Voor het opnemen van de CARA anamnese werd gebruik gemaakt van de door de werkgroep „bronchitis en emfyseem” van

de Hoge Autoriteit van de EGKS bewerkte vragenlijst van de Engelse Medical Research Council. We noemen de CARA anamnese positief als aan één of meer van de volgende criteria is voldaan:

- de meeste dagen van tenminste drie maanden per jaar hoesten en/of opgeven van sputum
- kortademigheid bij inspanning, vanaf graad 2 (kortademigheid bij haasten op vlak terrein of oplopen van een lichte helling)
- de meeste dagen of nachten „piepen op de borst”
- in rust aanvallen van benauwheid met „piepen op de borst”.

Deze klachten moeten tenminste de laatste twee jaren aanwezig zijn geweest. Geeft de onderzochte persoon aan, dat hij deze klachten in het verleden *wel* heeft gehad, doch ten tijde van het onderzoek niet meer heeft, dan spreken we van „jeugdCARA”.

Pogingen om te komen tot een klassificatie van de ziektebeelden, zoals de Gezondheidsraad (1961) voorstelde werden niet in het werk gesteld, met name daar het hier over het algemeen zeer lichte gevallen betrof bij voor de militaire dienst goedgekeurde recruten.

De andere elementen waarop de recruten werden onderzocht

Naast de reeds genoemde elementen (pag. 216) werd van de in het onderzoek betrokken militairen nog onderzocht:

- de familieanamnese voor CARA
- de bacteriële flora van het sputum (Gram preparaat)
- de thoraxfoto's bij indiensttreding.

Verder werd van een aantal militairen uit het prospectieve gedeelte van het onderzoek, serologisch onderzoek verricht op antilichamen tegen adeno virus (CBR). Van de patienten uit het retrospectieve gedeelte werd dit onderzoek uitgevoerd op adeno virus, influenza A en B en mycoplasma pneumoniae (voor criteria zie Hoofdstuk VI).

Als „positief (objectief) CARA kenmerk” werd beschouwd:

1. aanwezigheid van piepende of brommende rhonchi of verlengd expiratoir ademgeruis
2. een verlaagde expiratiesnelheid ($SC \leq 70\%$ van de VC)
3. een verlaagde histaminedrempel (≤ 32 mg/ml)
4. één of meer positieve huidreactie(s) van het reagine type
5. een verhoogd aantal eosinofiele cellen in het neussecreet (\geq graad I)

6. een verhoogd aantal eosinofiele cellen in het perifere bloed ($\geq 25 \times 11/\text{ml}$).

De resultaten van het prospectieve gedeelte van het onderzoek

De resultaten van het prospectieve gedeelte van het onderzoek werden in de Hoofdstukken VII en VIII vermeld en besproken. In totaal werden onderzocht: 175 recruten met een CARA positieve anamnese (CARA+ groep), 167 recruten met een CARA negatieve anamnese (CARA— groep) en 24 recruten die gerubriceerd waren als „jeugdCARA”. Helaas ontbreken echter van een aantal personen verschillende objectieve gegevens.

De presentie van respiratoire klachten

Voor de beoordeling van de presentie van respiratoire klachten moeten we ermee rekening houden, dat deze bij recruten niet geheel overeenkomt met die in de gewone bevolking. Een aantal jongemannen is nl. reeds wegens CARA afgekeurd voor de militaire dienst (plm. 1.5 % van alle keurlingen).

Naast de reeds genoemde drie lichten Geneeskundige Troepen werden ook enkele andere groepen recruten (steekproeven uit andere leger-onderdelen) onderzocht op de presentie van chronische respiratoire klachten. De CARA presentie in de verschillende groepen varieerde van 14.5 % tot 26.6 %. In onderstaande tabel worden de gegevens vergeleken met die van enkele andere onderzoeken. De bij ons onderzoek vermelde getallen betreffen die uit de gezamenlijke aselechte steekproeven.

Het totaal percentage van de recruten met klachten (21.8 %), wijkt weinig af van het percentage dat KNOL (1965) vond bij jongetjes van 8-11 jaar (29.5 %, zie noot pag. 221) en van dat bij de groep van FERRIS en ANDERSON (1964) in ongeveer dezelfde leeftijds-klasse als recruten. Het ligt echter iets lager dan in de groep van VAN DER LENDE (1966a) bij oudere mannen (34 %) temeer daar hierbij de personen met als enige klacht: piepen op de borst, niet werden meegerekend. De Engelse onderzoekers (FLETCHER 1961, HOLLAND en REID 1965) vinden echter hogere percentages in de oudere leeftijdsgroepen, met name bij de inwoners van Londen.

Tabel 98 Chronische respiratoire klachten bij mannen in %.

	Fletcher en Tinker 1961	arbeiders- transport- Londen (462)	Van der Lende e.a. 1966	steekproef bevolking 40-60 jr Meppel (1775)	Londen (250)	Holland en Reid 1965	postemploye's 40-59 jr	Provincieplaats (426)	Ferris en Anderson 1964	steekproef bevolking 25-34 jr Provincieplaats (51)	Dit onderzoek recruten 20 jr (485)	Kno1 1965 steekproef bevolking 8-11 jr Groningen (237)
chronisch hoesten	37.5 %	21.7 %	39.2 %	36.2 %	35.4 %	19.6 %	19.6 %	14.0 %	9.7 %	4.2 %	18.6 %	n.v.
chronisch opgeven van sputum	35.0 %	15.2 %	40.0 %	59.0 %	34.0 %	0 %	2.7 %	1.6 %	25.3 % (***)	n.v.	29.5 %	n.v.
dyspnoe	11.0 %	14.5 %	9.2 %	8.1 %	1.2 %	3.7 %	1.6 %	9.1 %	2.5 %	21.8 % (***)	n.v.	n.v.
graad 2 of meer dyspnoe	8.4 %	4.9 %	18.0 %	12.9 %	32.8 %	15.0 %	2.0 %	2.7 %	2.5 %	2.7 %	2.5 %	2.5 %
graad 3 of meer piepen, de meeste dagen	10.0 %	8.1 %	18.0 %	12.9 %	32.8 %	15.0 %	2.0 %	2.7 %	2.5 %	2.7 %	2.5 %	2.5 %
aanvallen van benauwdheid	n.v.	4.2 %	1.2 %	3.7 %	1.2 %	3.7 %	2.0 %	1.6 %	2.5 %	2.7 %	2.5 %	2.5 %
hoesten + opgeven	35.0 %	12.9 %	32.8 %	32.8 %	32.8 %	15.0 %	2.0 %	1.6 %	2.5 %	2.7 %	2.5 %	2.5 %
totaal percentage met klachten	n.v.	34.0 % (*)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	27.5 %	21.8 % (***)	29.5 %	21.8 % (***)	29.5 %	29.5 %

n.v. = niet vermeld

*) In dit totaal percentage zijn niet berekend de patiënten met uitstuitend als klacht: piepen op de borst.

**) Hierbij zij opgemerkt, dat in de landelijke lichtingsploeg 1965 reeds vóór indiensttreding 1.27 % van de keurlingen werd afgekeurd op grond van astma bronchiale of astmatische- of chronische bronchitis

***) In dit percentage zijn tevens de kinderen berekend bij wie het piepen op de borst niet de meeste dagen, maar ook wel sporadisch voor kwam

Het is merkwaardig, dat zowel de aard als de presentie van respiratoire klachten (met name de dyspnoe klachten) in deze verschillende levensfasen zo betrekkelijk weinig verschillen, terwijl toch blijkt dat bij bijv. oudere mannen, de objectieve afwijkingen duidelijker zijn dan bij jong-volwassenen (zie fig. 9, pag. 184).

De verklaring voor deze discrepantie zou kunnen zijn, dat respiratoire klachten van relatieve aard zijn en geen goede graadmeter voor de ernst van de ziekte. De klachten van de patient kunnen bepaald zijn:

a. door de (subjectieve) vergelijking van zijn „prestaties” t.o.v. die van zijn gezonde leeftijdsgenoten. Dit zou kunnen verklaren dat bijv. dyspnoe klachten op oudere leeftijd veelal niet vaker worden aangetroffen dan bij de jong-volwassen leeftijdsgroep (zie tabel 98)

b. door het feit, dat de patient meer de *variaties* in zijn toestand ervaart (bijv. kortademigheid bij mistig weer, piepen op de borst bij inspanning). Dit zou kunnen verklaren, dat soms duidelijke afwijkingen worden gevonden, terwijl de patient geen enkele klacht aangeeft.

Het verband tussen de anamnestiche gegevens en de bevindingen bij objectief onderzoek

Tabel 99

Het percentage waarin een bepaald verschijnsel of symptoom positief werd bevonden bij de recruten uit het prospectieve gedeelte van het onderzoek, volgens anamnestiche gegevens ingedeeld in een CARA+ groep en een CARA— groep.

	CARA+	CARA—	
familie anamnese (voor CARA)			
positief	47 %	27 %	p = 0.001
fysisch onderzoek positief	34 %	7 %	p = 0.001
SC \leq 70 % van de VC	20 %	6 %	p = 0.005
VC < 85 % van de normaalwaarde	10 %	3 %	0.025 < p < 0.05
SC < 85 % van de normaalwaarde	12 %	3 %	0.01 < p < 0.02
histaminedrempel \leq 32 (daling van VC of SC van 20 %)	58 %	18 %	p < 0.001
een of meer huidreactie(s)	65 %	41 %	p < 0.001
eosinofilie van het neussecreet	26 %	14 %	0.01 < p < 0.02
eosinofilie van het bloed	36 %	14 %	p = 0.005
opgeven van sputum	61 %	36 %	p = 0.001
sputum-eosinofilie			
(in % van het totale aantal dat verzocht werd sputum te leveren)	6.7 %	4.1 %	n.s.
geïnfecteerd sputum			
(in % van het totale aantal dat verzocht werd sputum te leveren)	13 %	7 %	ns..

In veel opzichten bestaan dus (soms zeer sterk) significante verschillen tussen CARA+ en CARA—. Dit deed ons concluderen, dat de anamnese een belangrijk aanknopingspunt kan zijn voor het opsporen van (ook geringe en beginnende) aandoeningen van de luchtwegen.

Daar de betekenis van de individuele objectieve verschijnselen die bij CARA patienten vaak worden waargenomen, niet goed bekend is, evenmin als de wijze waarop deze objectieve symptomen onderling samenhangen en met de respiratoire klachten verband houden, hebben we getracht in deze problemen enig inzicht te verkrijgen.

Bij een indeling van de recruten met positieve CARA anamnese in een groep met voornamelijk „astmatische klachten” (dyspnoe, aanvallen, piepen, DAP+), een groep met voornamelijk „bronchitis klachten” (hoesten, opgeven, HO+) en een groep met klachten uit deze beide rubrieken (HODAP+) konden we géén significante verschillen tussen deze drie rubrieken aantonen wat betreft het vóórkomen van een of meer der objectieve kenmerken:

Tabel 100

Het verband tussen de anamnestiche gegevens en de objectieve bevindingen

	HO+	DAP+	HODAP+	
fys. ond. pos.	15/48 = 31 %	6/23 = 26 %	15/35 = 43 %	p = 0.3
SC \leq 70 %				
vd VC	8/58 = 14 %	7/26 = 27 %	11/48 = 23 %	p = 0.3
hist. dr. \leq 32	25/50 = 50 %	14/22 = 64 %	28/44 = 64 %	p = 0.3
één of meer				
huidreacties	42/64 = 66 %	14/25 = 56 %	38/55 = 69 %	p = 0.5
eo's-bloed				
> 24x11/ml	14/48 = 29 %	10/22 = 45 %	14/35 = 40 %	p = 0.3
eo's-neus				
\geq graad I	16/65 = 25 %	8/28 = 29 %	15/59 = 25 %	p = 0.98

We konden dus geen duidelijk verband aantonen tussen de aard der klachten en de aard der objectieve kenmerken. Dit zou een steun kunnen betekenen voor de werkhypothese waarbij de onder CARA gerubriceerde aandoeningen opgevat worden als verschillende uitingen van éénzelfde ziekteproces.

De grenzen tussen normaal en pathologisch

De initiële veranderingen in de bronchiaalboom bij CARA patiënten zijn vermoedelijk: vermeerderde slijmproductie en/of bronchus-obstructie. Van deze beide veranderingen is moeilijk exact aan te geven waar de grens tussen normaal en pathologisch ligt (zie ook L. REID 1960, THURLBECK 1964). Er bestaat een geleidelijke overgang en voor de beoordeling welke personen als normaal en welke als patient behoren te worden beschouwd, is daarom een arbitraire grens noodzakelijk. Dit geldt ook voor de klachten van de patient (zie de definitie van CARA). Om na te gaan of we aan de hand van de door ons bepaalde objectieve kenmerken een inzicht konden krijgen omtrent de plaats van de grens tussen normaal en pathologisch, vergeleken we het *aantal* positieve CARA kenmerken per persoon (zie fig. 7, pag. 117).

Een groot aantal kenmerken (drie of meer) per persoon komt zeer veel vaker voor in de groep met klachten. Eén of twee positieve kenmerken worden echter ook bij recruten zonder klachten frequent waargenomen. We trachtten daarom na te gaan, of aan *bepaalde* objectieve kenmerken de voorkeur moet worden gegeven, om de aanwezigheid van klachten te kunnen verklaren. Op grond van onze gegevens concludeerden we dat de kenmerken: positief fysisch onderzoek, verlaagde expiratiesnelheid en verlaagde histaminedrempel beter parallel gaan met de anamnese dan de kenmerken: positieve huidreactie(s) en verhoogde eosinofilie van bloed en neussecreet (tabel 38 t.e.m. 47, pag. 119). Daarom werd voorgesteld om, indien een caesuur op basis van objectieve gegevens gewenst is, die personen als „niet normaal” te beschouwen bij wie twee of meer van de zes genoemde CARA kenmerken positief zijn, waarvan tenminste één kenmerk is: of positief fysisch onderzoek, of verlaagde expiratiesnelheid, of een verlaagde histaminedrempel. Met de in het vroege voorjaar onder de wapenen gekomen groep meegerekend (waarin de hoogste CARA presentie voorkwam en het hoogste percentage verlaagde histaminedrempels) voldoen aan deze eisen 73 % van de CARA+ groep en 29 % van de CARA— groep. Ook menen we dat recruten met een positieve CARA anamnese die tevens een der genoemde „belangrijke” objectieve CARA kenmerken vertonen, als „niet normaal” behoren te worden beschouwd. (Uitgaande van een CARA presentie van 22 %, zou dan plm. 40 % van alle recruten aan deze criteria voldoen).

Enkele opmerkingen over die gevallen waarbij een discrepantie bestaat tussen de anamnestiche en objectieve gegevens

Dat in een aantal gevallen bij patienten met klachten bij eenmalig onderzoek geen objectieve kenmerken aantoonbaar zijn, is bij een in intensiteit variabele aandoening op zichzelf niet verwonderlijk. Moeilijker te verklaren is het feit dat ook bijna een derde gedeelte van de recruten *zonder* klachten twee of meer objectieve CARA kenmerken vertoont. We menen dat hieromtrent twee factoren van belang zijn:

1. het relatieve karakter van respiratoire klachten (zie pag. 185) en vermoedelijk hiermee ook samenhangend;
2. de gegevens van de vroege jeugd van de patient.

Van de jeugdCARA groep, bestaande uit recruten die op kindereleeftijd „astma” of „astmatische bronchitis” hadden, maar omstreeks de puberteit „er overheen gegroeid zijn” (d.w.z. geen klachten meer hadden) hadden 11 van de 16 twee of meer positieve CARA kenmerken (zie fig. 7 en tabel 47). Ook uit de literatuur is bekend, dat bij zulke personen wel degelijk afwijkingen in het longfunctiepatroon kunnen worden aangetroffen (KRAEPELIEN 1959).

Bij ons onderzoek bleek, dat slechts plm. 5 % van de recruten aangaf in de jeugd aan CARA te hebben geleden. Daar dit getal duidelijk lager ligt dan men op grond van de literatuurgegevens zou mogen verwachten (KNOL [1965] vond bij 29.5 % van jongetjes van 8-11 jaar CARA en er is geen reden om aan te nemen dat dit percentage duidelijk is veranderd in de loop der jaren), zal dit betekenen dat velen de klachten, die ze op jeugdige leeftijd hadden zijn vergeten. Tevens is denkbaar, dat iemand die verbetert, geringe lasten minder als klacht ervaart en aangeeft dan iemand die nimmer lasten had.

We opperden daarom de veronderstelling, dat recruten zonder klachten, bij wie de objectieve bevindingen positief zijn voor CARA, tot de personen behoren die in de jeugd wel klachten hadden, doch daaraan geen herinneringen meer bewaren. We menen dan ook, dat deze personen ten aanzien van prognose en risico's behoren te worden gelijkgesteld aan degenen die *wel* klachten hebben. Alleen follow-up studies kunnen hieromtrent echter zekerheid verschaffen.

De objectieve CARA kenmerken

Omtrent de individuele betekenis der objectieve kenmerken en hun onderlinge samenhang konden we op grond van ons onderzoek nog het volgende constateren:

1. Bij personen met lagere expiratiesnelheden wordt significant vaker een verlaagde histamedrempel aangetroffen dan bij personen met hogere expiratiesnelheden. (Dit was echter alleen in de CARA—groep het geval.) De verklaring hiervan zou kunnen worden gezocht in de veronderstelling dat de reactie van de bronchiaalboom op toediening van histamine niet *nitsluitend* wordt bepaald door de hyperreactiviteit, doch dat andere factoren (bij oudere mensen elasticiteitsverlies, bij jongere mensen allergische prikkels?) eveneens de *hoogte* van de histamedrempel bepalen, in die zin, dat indien mechanische factoren of specifieke (allergische) prikkels reeds een invloed hebben op de expiratie, een geringere specifieke prikkel (van histamine) nodig is voor een aantoonbare reactie.

2. We konden geen verband aantonen tussen de aanwezigheid van positieve huidreacties en die van een verlaagde histamedrempel. Evenmin konden we aantonen, dat een verlaagde histamedrempel nauw samenhangt met eosinofilie van bloed, neussecreet of sputum. We beschouwden dit als argumenten voor de veronderstelling dat bronchiale hyperreactiviteit een zelfstandig basis-fenomeen is in het ziektebeeld van de chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (TIFFENEAU 1959, ORIE 1961, KNOL 1965).

3. Merkwaardigerwijs konden we ook geen duidelijke correlatie aantonen tussen positieve huidreacties enerzijds en eosinofilie van bloed, neussecreet of sputum anderzijds. Ook vonden we geen associatie van bloed- en neus-eosinofilie. Een definitieve verklaring hiervoor kunnen we niet geven. Mogelijk zijn die gegevens omtrent de eosinofilie door de verschillende vaccinaties die de recruten kregen (BCG, tetanus/difterie, tyfus/paratyfus A en B) niet goed vergelijkbaar met die van andere onderzoeken. De gegevens omtrent sputum-eosinofilie waren beperkt.

4. De aanwezigheid van positieve huidreacties van het reagine type houdt weliswaar (statistisch) verband met het ziektebeeld van de CARA, doch dit kenmerk is weinig „exclusief” (41 % van de recruten zonder klachten had één of meer positieve huidreactie[s]). Tussen CARA+ en CARA— bestond vrijwel geen verschil wat be-

treft de *sterkte* van de positieve huidreacties. Hoewel we dit met ons materiaal niet kunnen bewijzen, moet worden overwogen, of mogelijk de combinatie van allergie *en* hyperreactiviteit meer een reden is voor het ontstaan van klachten dan alleen allergie.

5. Ook de rookgewoonten van de recruten werden besproken. In de CARA+ groep was het sigarettenverbruik hoger dan in de CARA— groep (van de recruten met positieve anamnese rookte 85 % regelmatig, van de recruten met negatieve anamnese 63 %). We gingen na of dit mogelijk een reden geweest is van het verschil tussen CARA+ en CARA— wat betreft het vóórkomen van enkele objectieve kenmerken. Er bleek *geen* duidelijke toename van: verlaagde histamedrempels, longfunctiestoornissen en aantallen CARA kenmerken per persoon met de toename van het sigarettenverbruik. We concludeerden dat, hoewel met name longfunctiestoornissen bij rokers frequenter voorkwamen dan bij niet-rokers, het niet waarschijnlijk was dat de verschillen tussen CARA+ en CARA— uitsluitend (of voornamelijk) door het roken waren veroorzaakt.

Het vóórkomen van acute respiratoire aandoeningen

Het onderzoek naar het vóórkomen van respiratoire virusinfecties bij de drie lichtingen recruten kon slechts zeer onvolledig plaats vinden. Anamnestic bleek, dat vrijwel alle recruten tijdens de basistraining één of meermalen een periode van (lichte) klachten als: verstopte neus, waterig secreet uit de neus, pijnlijke keel en hoesten doormaken. Bij de lichting die in april-mei 1965 in de kazerne verbleef, bleek dat in een aantal gevallen het adeno virus hiervoor verantwoordelijk was. (De CBR was bij 29 van de 105 onderzochte militairen positief).

Patienten, opgenomen in het Militair Long Observatie Centrum met röntgenologische longafwijkingen

Van de drie lichtingen recruten werden tijdens de basistraining 20 opgenomen wegens longafwijkingen. Van deze 20 hadden 11 een CARA positieve anamnese (55 %). Dit percentage is significant hoger dan in de normale recrutenpopulatie (uitgaande van een CARA presentie van 26.6 %, de hoogste in de drie lichtingen). Eén patient werd onvolledig onderzocht. Van de andere 19 voldeden er 9 (47 %) aan de norm voor „niet normaal” zoals we

stelden op pag. 224 (twee of meer positieve CARA kenmerken waarvan tenminste één is of positief fysisch onderzoek, of verlaagde expiratiesnelheid of verlaagde histaminedrempel, respectievelijk een positieve CARA anamnese met één van deze drie kenmerken). Bij 4 recruten, van wie op grond van de anamnestiche gegevens en het objectieve onderzoek niet vermoed werd dat afwijkingen bestonden, werden bronchografisch *buiten* het recent aangedane longdeel afwijkingen aangetoond als franje (slijmcystetjes) of spastische bronchiën (pag. 195).*) In totaal werd dus bij 13 van de 19 recruten het bestaan van preëxistente afwijkingen aannemelijk gemaakt (68 $\frac{3}{0}$).**)

We leidden hieruit af, dat voor het ontstaan van longafwijkingen bij virusinfecties het bestaan van luchtwegaandoeningen weliswaar geen *conditio sine qua non* is, doch dat deze longafwijkingen vermoedelijk wel bij voorkeur ontstaan bij personen met preëxistente aandoeningen van de luchtwegen.

In Hoofdstuk VII A werden enkele tekortkomingen van het onderzoek besproken en enkele factoren genoemd die mogelijk de resultaten hebben beïnvloed.

De resultaten van het retrospectieve gedeelte van het onderzoek

De resultaten van het retrospectieve onderzoek bij de 100 patiënten, die wegens longafwijkingen waren opgenomen in het Militair Long Observatie Centrum, werden vermeld in Hoofdstuk IX. De respiratoire infectie die met de röntgenologische longafwijkingen in verband wordt gebracht, kan van dermate lichte aard zijn, dat de patient nauwelijks of geen klachten heeft. De longafwijkingen bestreken vaak niet meer dan één of enkele longsegmenten en werden vrijwel uitsluitend waargenomen in de onderste longvelden. Ze hadden veelal de neiging snel te verdwijnen. Serologische reacties op antilichamen tegen enkele respiratoire virussen (influenza virus, adeno virus en mycoplasma pneumoniae) waren soms positief, doch lang niet in alle gevallen (nl. slechts bij 8 van de 75 serologisch onderzochte patiënten).

*) Er werden echter slechts zes recruten bronchografisch onderzocht.

) Worden ook degenen met een CARA positieve anamnese **zonder objectieve kenmerken als „niet normaal” beschouwd, dan wordt het percentage $17/20 = 85\%$.

De honderd patiënten werden op dezelfde wijze onderzocht als de recruten in het prospectieve gedeelte van het onderzoek.

Anamnese:

De CARA anamnese was bij 40 van de 100 patiënten positief.

Andere gegevens:

De veronderstelling dat de honderd patiënten niet overeenkomen met een willekeurige steekproef uit het Nederlandse leger wordt bevestigd door de figuren 10 t.e.m. 20 (pag. 199).

Het percentage waarin een bepaald symptoom positief wordt gevonden bij de patiënten benadert in het algemeen en overschrijdt soms dat van de CARA+ groep. Opvallend is het resultaat van de beoordeling der thoraxfoto's: de patiënten vertoonden (vóór het ontstaan van de longafwijking die opname noodzakelijk maakte) in zeer veel hoger percentage dan in de normale recrutenpopulatie het geval is, reeds geringe afwijkingen op de thoraxfoto.

Van de 98 patiënten die min of meer volledig werden onderzocht, voldeden 51 aan de op pag. 224 beschreven normen voor „niet normaal” (52 %). Bij 38 patiënten werd bronchografie verricht. Bij 11 van hen, bij wie door anamnese en het objectieve onderzoek geen aanwijzingen voor CARA werden gevonden, bestonden buiten het recent aangedane longdeel afwijkingen als franje, spastische bronchiën of bloemetjes. In totaal werden dus bij 62 van de 98 patiënten afwijkingen aangetoond (63 %).*)

Enkele andere argumenten voor de veronderstelling dat de patiënten-groep afwijkt van de normale recrutenpopulatie zijn:

a. van de honderd patiënten werden (behalve de dertien patiënten met bronchiëctasie en/of bronchopathie) vijftien wegens astma of astmatische bronchitis afgekeurd voor de militaire dienst (15 %), terwijl in het gehele leger dit percentage 0.4 % bedraagt.

b. het veelvuldig vóórkomen van de aandoeningen der neusbijholten (60 % van de patiënten had een sinusitis). In de gewone bevolking is de frequentie van sinusitiden duidelijk lager, nl. plm. 8 % (zie FRANSSEN 1956). Voor we echter dit met meer zekerheid met CARA in verband kunnen brengen, is het gewenst, dat de frequentie van sinusitis in een recrutendepôt wordt nagegaan.

*) Wordt ook een positieve CARA anamnese **zonder** objectieve kenmerken beschouwd als een aanwijzing voor CARA, dan wordt het percentage 72/100 = 72 %.

De relatie preëxistente aandoeningen - bronchiëctasie

Van de honderd patiënten werden twaalf voor de militaire dienst afgekeurd wegens bronchiëctasieën. Bij acht patiënten waren deze gelocaliseerd *in* het recent aangedane gebied, bij één patient hierbuiten en bij drie patiënten zowel *in* als *buiten* dit longdeel. Bij tien patiënten werden bovendien (andere) afwijkingen aan de bronchiaalboom waargenomen (spastische bronchiën, franje, bloemetjes) *buiten* het recent aangedane gebied en bij één patient bestond franje *in* dit gebied. We opperden daarom twee mogelijkheden:

a. Indien een „viruspneumonie” aanleiding geeft tot het ontstaan van bronchiëctasieën, dan geschiedt dit voornamelijk bij patiënten met CARA

b. Een „viruspneumonie” localiseert zich bij voorkeur in een gebied waar vroeger (door meer potente virussoorten zoals mazelen) *bij de CARA patient* bronchiëctasieën zijn ontstaan.

Welke opvatting de juiste is kunnen we op grond van ons materiaal uiteraard niet beoordelen, doch we menen wel dat voor het ontstaan van niet strikt tot één bronchus beperkte bronchiëctasieën het bestaan van obstructieve luchtwegaandoeningen veelal vereist is.

Tenslotte gaven we in Hoofdstuk X een kritische beschouwing omtrent de resultaten van het uitgevoerde onderzoek en werden enkele opmerkingen gemaakt omtrent de consequenties ervan ten aanzien van militaire keuringen.

Op grond van ons onderzoek menen we te mogen aannemen dat er een verband bestaat tussen longafwijkingen bij virusinfecties („viruspneumonieën”) en CARA. Dit gaf ons aanleiding enkele maatregelen te suggereren die zouden kunnen leiden tot een vermindering van het aantal patiënten en tevens richtlijnen te geven voor afkeuring ten aanzien van CARA.

Naar onze mening behoren te worden afgekeurd:

1. militairen met een histaminedrempel van ≤ 16 mg/ml (met of zonder klachten)
2. militairen met klachten, een histaminedrempel van ≤ 32 mg/ml en tevens een verlaagde expiratiesnelheid ($SC \leq 70\%$ van de VC) en piepende en/of brommende rhonchi en/of verlengd expiratoir ademgeruis.

3. militairen met (ook geringe) röntgenologische afwijkingen en tevens òf positieve bevindingen bij fysisch onderzoek òf een verlaagde histamedrempel (≤ 32) òf een verlaagde expiratiesnelheid (met of zonder klachten). Uiteraard zal dit criterium aan waarde winnen als meer zekerheid verkregen kan worden omtrent de betekenis van de röntgenologische afwijkingen.

Om een aantal militairen voor het ontstaan van longcomplicaties bij virusinfecties te vrijwaren menen we dat de volgende maatregelen raadzaam en uitvoerbaar zijn (of kunnen worden):

a. degenen met röntgenologische afwijkingen behoren nader fysisch en spirografisch (met histamineprovocatie) te worden onderzocht en getoetst aan de zojuist beschreven normen voor afkeuring

b. degenen met klachten, bij wie tevens het fysisch onderzoek positief is (eventueel bij herhaling) behoren eveneens spirografisch te worden onderzocht.

Desiderata

Voor een nadere bestudering van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen bij jong-volwassenen en de relatie van deze aandoeningen tot het ontstaan van longafwijkingen bij respiratoire virusinfecties zou het gewenst zijn enkele gedeelten van het door ons uitgevoerde onderzoek nog eens te herhalen, waarbij aan enkele aspecten speciale aandacht wordt geschonken. We denken hierbij aan:

1. Het vermijden van de beschreven onvolkomenheden. Met name zou het aanbeveling verdienen vroegtijdig en van *alle* in het onderzoek betrokken personen de objectieve gegevens te verzamelen.

2. Het op uitgebreider schaal verrichten van bronchografisch onderzoek bij patienten met röntgenologische longafwijkingen.

3. Een onderzoek naar het vóórkomen van aandoeningen van de neus-bijholten in een recrutendepôt en het verband tussen sinusitis en chronische respiratoire klachten. Indien dit verband bestaat zou de aanwezigheid van röntgenologische sinus-afwijkingen (die op betrekkelijk eenvoudige wijze kunnen worden opgespoord) bij epidemiologische onderzoekingen als CARA criterium kunnen worden gehanteerd.

4. Een onderzoek omtrent de invloed van het seizoen en van de diverse vaccinaties op de hoogte van de histaminedrempels.
5. Een onderzoek omtrent de invloed van de vaccinaties op het aantal eosinofiele cellen in bloed, neussecreet en sputum.
6. Een nader onderzoek omtrent de betekenis van de op pag. 86 beschreven geringe intrapulmonale röntgenologische afwijkingen.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

It is a well-known fact that acute respiratory affections are frequently encountered in recruits during their basic training. Evidence exists to assume that these affections are due to virus infections (HILLEMANN 1965, HÜBNER and ROWE 1954, VAN DER VEEN 1957a). By means of radiological examination lesions of the lungs can be observed in some patients with an acute respiratory infection (REIMANN 1938, DINGLE 1955). These lung lesions are also frequently found in the Dutch army. The object of the investigation described in this thesis was to ascertain if pre-existent affections of the respiratory tract have some bearing on the development of these pulmonary lesions. The pre-existent affections most obvious in this respect are those with (chronic) obstruction of the airways, viz., bronchial asthma, asthmatic (eosinophilic) bronchitis, chronic bronchitis, (certain kinds of) bronchiectasis and emphysema. At present, these affections are classified according to the general defining term: Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD). In this study attention has mainly been focussed on the manifestations of these affections.

In Chapter I a brief introduction was given with respect to a few elementary problems of CNSLD.

Generally the term CNSLD, based on anamnestic data, includes patients with:

- a. chronic or recurrent cough with expectoration
- b. shortness of breath on exertion, whether varying in intensity or not (FLETCHER 1961).

According to the majority of the investigators in other countries, CNSLD is considered as a complex of symptoms mainly determined by exogenous factors.

On the other hand, according to the working hypothesis current in Groningen, (the Netherlands) the diseases indicated as CNSLD, are considered as different manifestations of the same disorder, with

a constitutional character. This constitution is characterized by a tendency of an increased bronchial reaction to non-specific stimuli (hyperreactivity), and of allergic sensibilisation. The disorder is manifested by a reversible bronchial obstruction (ORIE 1960 and 1961). The latter working-hypothesis was important for our investigation in this sense only, that it was used as a startingpoint for the methods applied.

In Chapter II some remarks were made on bacterial inflammations of the lungs. According to the literature these bacterial inflammations occur only very seldom in normals. Usually they occur as a result of pre-existent lung diseases such as: virus infections of the respiratory system, chronic obstruction of the airways (CNSLD), anatomically obstructing processes, aspiration etc. (MULDER 1952, STUART-HARRIS 1953, ORIE 1956, BACHARACH 1962).

In Chapter III a short review of the literature on respiratory virus infections was given. It appears that numerically these affections and their complications are a predominant cause of non-attendance at school and at work. An infection due to a certain respiratory virus does not manifest itself solely as one specific clinical syndrome on the other hand, a certain clinical syndrome may be caused by various viruses. The possibilities of *clinical* diagnostics are therefore limited. Especially in communities where numerous persons are temporarily brought together, and closed mutual contact is unavoidable (e.g., training-centres for recruits), respiratory virus infections occur quite frequently. Nearly every recruit suffers temporarily from respiratory complaints, some days or weeks after enlistment (GRAYSTON 1959, LENNETTE 1961). In the case of these "military infections", certain micro-organisms occur more often in recruits than in the general population, e.g., adenovirus (VAN DER VEEN 1957a, 1962, 1963) and mycoplasma pneumoniae (CHANOCK 1961). X-ray lesions of the lungs associated with virus infections are also mainly found in military training-centres (STUART-HARRIS 1953, DINGLE 1955, CHANOCK 1961).

In Chapter IV some aspect of these non-bacterial „pneumonias" were discussed with the help of data from the literature. Those respiratory viruses which may be considered to play a part in the development of pulmonary disorders were enumerated. The literature suggests that these kinds of pneumonias are also promoted by pre-

existent affections of the respiratory system (SCADDING 1948, KOCH and VAN GELDEREN 1959, LÖWENBERG 1959, CHANY 1962). Some authors regard non-bacterial pneumonia as an aetiological moment in the genesis of bronchiectasis (SWIERINGA 1957a and b, GANS 1958). Furthermore, apart from the lung disease, the mucosa of the paranasal cavities is also often affected (GANS 1958).

In Chapter V data concerning military medical tests were presented and the criteria for rejection from military service on account of CNSLD are mentioned.

In Chapter VI the planning of our study was discussed, as well as methods and criteria applied. In order to answer the question whether pre-existent affections of the respiratory system play a part in the development of radiologic pulmonary lesions, associated with virus infections a twofold investigation was made:

A. a prospective investigation:

Three levies of recruits (1400 men in total) of the Medical Corps, who had joined the army during the season in which respiratory virus infections occur frequently, were studied. By means of questionnaires and random sampling it was ascertained, how many persons and which persons had chronic respiratory complaints. Recruits meeting the (anamnestic) CNSLD criteria (CNSLD+ group) were further examined for the objective characteristics of CNSLD (p. 236); likewise, recruits without any respiratory complaints (CNSLD— group) were studied. By means of frequent radiological examinations (three times during a period of eight weeks) it was established in which recruits lung lesions occurred.

This investigation also enabled us to study more carefully the subjective and objective phenomena of CNSLD in random samples of male adolescents. (In the Netherlands, military service is compulsory for men.)

B. a retrospective investigation:

During the period December 1964 - May 1965, hundred soldiers were examined who had been admitted to the Military Observation Centre for Pulmonary Disease at Amersfoort (The Netherlands), on account of radiological lung lesions associated with a respiratory